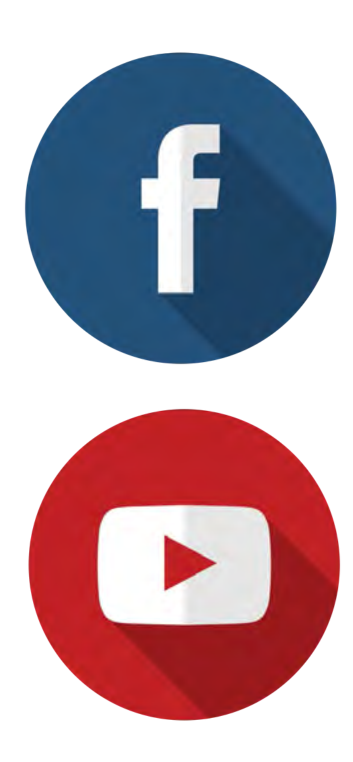
In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful







LE DIABÈTE INSIPIDE

Dr L. rabehi

Service d'endocrinologie et maladies métaboliques

CHU Beb El Oued, Mars 2017

INTRODUCTION A LA POST HYPOPHYSE

Rappels physiologiques

lobe postérieur

dos de la selle



I/ STRUCTURE ET ANATOMIE

La post hypophyse PHP : la petite partie Post de la glande hypophysaire. Séparée de la partie Ant glandulaire (adénohypophyse) par une partie intermédiaire souvent virtuelle.
PHP ou neurohypophyse : formée par les renflements de la partie terminale des axones provenant des noyaux HT dont elle est reliée par la TP.
Ce n'est pas une glande, c'est un relais de stockage et libération de deux hormones : l'hormone antidiurétique l'**ADH** ou **AVP** et l'**ocytocine**, synthétisées par les noyaux (SO) (PV) de l'HT antérieur.
L'accumulation de ADH stockée dans les granules neurosécrétoires donne cet **hyper signal** spontané de la PHP sur une coupe sagittale de l'IRM HT-HP.

II/ PHYSIOLOGIE DE L' ADH

A/ STRUCTURE

ADH un octa peptide dont la structure est spécifique pour l'homme.

B/ TRANSPORT ET CATABOLISME

ADH circule sous forme libre dans le sang.
Demi-vie très courte de l'ordre de 10 à 20 minutes.
Inactivation plasmatique négligeable **sauf ♀enceinte par la vasopressinase placentaire**.
Catabolisme essentiellement hépatique, mais également rénale et pulmonaire.

C/ EFFETS PHYSIOLOGIQUES

1/ ACTION RENALE

Effet physiologique essentiel de l'ADH s'exerce sur le rein : contrôler la perméabilité de l'eau au niveau de l'ensemble des STC, pour rôle d'économiser l'eau libre .

Rôle fondamental de l'ADH ≡ maintenir une [plasmatique] constante en régulant la perméabilité de l'eau libre :

- diluer le secteur extra-Cs (le plasma du Na+) s'il est concentré en épargnant l'eau.
- concentre le secteur extra-Cs lorsque il est dilué en éliminant l'eau.

c'est la **clearance de l'eau libre CH20** (sorties – entrées)

-Etat d'équilibre: pas besoin d'éliminer ou retenir l'eau.
les sorties = les entrées ↔ CH2O = 0.

-Hyper [plasmatique] : l'organisme retient l'eau pour diluer le secteur extra-Cs
Les urines seront alors concentrées et la CH20 est négative

-Dilution plasmatique: l'organise va éliminer l'eau pour concentrer le secteur extra-Cs.
Les urines seront alors diluées et la CH20 est positive.

2/ EFFET EXTRA RENAL

Hépatiques : augmentation de la glycogénolyse et la néoglucogenèse.
Cardiovasculaires : effet vasoconstricteur.
Hypothalamique : puissant stimulant de la sécrétion d'ACTH.

D/ MECANISME D'ACTION

Au niveau rénal, l'action antidiurétique s'exerce par le biais de Rc spécifiques type **V2**.
Les effets extra rénaux font intervenir les récepteurs type **V1**.

E/ REGULATION DE LA SECRETION

Fait intervenir deux mécanismes

1/ Osmorégulation : Δ de l'osmolalité plasmatique perçues par des **osmo-Rc** situés au niveau de l'HT où se trouvent les noyaux SO et PV qui secrètent l'ADH :
↑ de l'osmolalité plasmatique stimule sécrétion d'ADH et déclenche la sensation de soif.

2/ Barorégulation :

-Les baro-Rc à haute pression : **tensorécepteurs** sensibles aux Δ de la TA, situés au niveau de la crosse aortique et bifurcation carotidienne : **↓ de la TA stimule la sécrétion d'ADH.**
-Les baro-Rc à basse pression : volorécepteurs sensibles aux Δ de la volémie, situés au niveau de l'OG surtout: **↓ de la volémie stimule la sécrétion d'ADH.**

-/ Autres Mécanismes Régulateurs :
Nausées et vomissements, l'hypoglycémie, le stress (douleur) stimulent la sécrétion d'ADH.

III/ DOSAGE ET EXPLORATION

A/ BILAN STATIQUE

1/ BILAN URINAIRE

Dans le DI, la DU le matin à jeun (densimètre) est basse ne dépasse pas 1001-1002.
urines sont diluées, claires et ne contiennent pas d'élément anormal : glucose, protéines.

2/ BILAN SANGUIN

A l'état d'équilibre, la natrémie et l'osmolalité plasmatique sont maintenus dans des limites étroites (Na+ : 135 – 143 mEq/l, Osmolalité : 275 – 290 mOsm/kg).

Dans le DI vrai, défaut d'épargner l'eau, et donc une centration du secteur extra-Cs, la natrémie a tendance à être limites supérieures (CH2O positive : sorties> entrées)

3/ TAUX D' ADH EN PATHOLOGIE

Le taux plasmatique de base chez un sujet normal est de l'ordre de 1 à 3 pg/ml.

-Dans le diabète insipide vrai DIV : taux bas de ADH et pas d'élévation au TRH.

-Dans la potomanie : élévation du taux plasmatique de l'ADH au cours de TRH.

-Dans le diabète insipide néphrogénique DIN : le taux d'ADH déjà élevé à l'état basal.

B/ BILAN DYNAMIQUE / TEST DE RESTRICTION HYDRIQUE (TRH)

meilleur moyen pour démontrer la présence d'un diabète insipide.

LE DIABÈTE INSIPIDE

Aspects cliniques et thérapeutique





I/ INTRODUCTION

A/ DEFINITION

Diabète insipide (DI): maladie caractérisée par l'excrétion de quantité importante d'urines diluées, hypotoniques, d'aspect clair d'où le terme insipide.
La polyurie hypotonique s'accompagne d'une soif impérieuse liée à ↗de l'osmolalité plasmatique et conduisant à une polydipsie d'où le syndrome polyurie-polydipsie SPUPD.

B/ ETIOPATHOGENIE

Le DI résulte de l'impossibilité de réabsorber l'eau au niveau rénal, conséquence de:
- carence absolue ou relative en ADH,
- absence totale ou partielle de la réponse du TCR à la stimulation de l'ADH (Tx normal)

On distingue selon l'étiologie :
1- DIC: DI vrai, neurogène ou hypothalamique, défaut de production d'ADH , le + fréquent.
2- DIN : par insensibilité rénale totale ou partielle à l'effet de l'ADH.
3- Polydipsie Primaire PP: trouble de comportement, DI est secondaire à une prise de quantité excessive d'eau normalement éliminer par le rein.

Le diabète insipide central et néphrogénique peuvent être héréditaires ou acquis.
NB : cette définition exclut la diurèse osmotique (urines hypertoniques).

II/ CLINIQUE

A/ TABLEAU CLINIQUE

Apparait souvent brutalement, parfois rapidement progressive.
Caractérisé par deux éléments cardinaux : **la polyurie (PU)** et **la polydipsie (PD).**

1/ LA POLYURIE maitre symptôme du DI, elle est :

Importante : > 30ml/kg/h chez l'adulte et 6ml/kg/h chez l'enfant.
en général la diurèse quotidienne ne dépasse pas 7-8 litres/ 24h
PU majeure de 10-12 L voire 30 L /24heure peuvent se voire chez L'adulte.

Permanente : Persiste même la nuit, cette diurèse nocturne signe l'organicité.
Dans les formes sévères, il peut exister des troubles de sommeil.

Hypotonique : les urines sont diluées, d'aspect pal ou clair comme de l'eau insipide.

2/ LA POLYDIPSIE accompagne tjrs la PU

impérieuse, **insatiable** et **ininterrompue**, **permanente** jour/nuit où elle réveille le patient.

Dans la plus part des cas DI, le SPUPD est bien toléré et l'état général conservé, sans DHA avec stabilité du poids, tant que les pertes hydriques sont compensées.
S'il existe un trouble de vigilance ou de la soif, le DI peut conduire à une DHA.

B/ EXAMEN CLINIQUE

En général pauvre : pas d'éléments pathologiques susceptibles d'expliquer la PUPD.
Le contraste entre absence de signes généraux et physiques et l'importance des manifestations fonctionnelles est très évocateur du DI.

III/ DIAGNOSTIC

A/ EXPLORATION SATATIQUE

Lorsque le patient est en état d'équilibre (apports hydriques suffisants pour équilibrer et compenser les pertes), il n'y a pas de manifestations biologiques capables d'évoquer un DI.
Pour l'exploration et l'enquête étiologique **l'hospitalisation est nécessaire pour** :
1- quantifier les boissons et la diurèse, apprécier la composante nocturne.
2- apprécier l'état d'hydratation : FNS/ protides totaux pour éliminer hémoconcentration.
3- bilan phosphocalcique : éliminer une hypercalcémie.
4- ionogramme sanguin : pour éliminer une hypokaliémie.
5- glycémie veineuse : pour éliminer un diabète sucré.

Dans le diabète insipide équilibré, ce bilan est habituellement normal.
L'exploration objectivera **le caractère hypotonique** des urines :

- **diurèse supérieure à 3 litres par 24heures.**
- **densité urinaire basse inférieure à 1005.**
- **osmolalité urinaire basse inferieur à 300mOsm/kg.**
- **clearance à l'eau libre est nettement positive CH2O +.**

III/ DIAGNOSTIC

B/ EXPLORATION DYNAMIQUE / TEST DE RISTRICTION HYDRIQUE (TRH)

Le meilleur moyen pour démontrer la présence d'un DI.
Il explore l'existence d'une possibilité de sécrétion d'ADH (stimule la sécrétion).
L'administration de la dDAVP en fin d'épreuve, permet d'apprécier la sensibilité du TR à l'ADH, faire le Dg ≠ entre DIV et DIN.
Reste dangereux en cas de PU importante, risque de DHA et de l'hyper natrémie.
Il faut éliminer au préalable une insuffisance Corticotrope.

1/ MODALITE

se déroule à l' hôpital, RH doit être maintenue au minimum 8 heures, en la débutant la veille à 20h ou minuit.
À partir de 8h du matin, mesurer / heure : poids, TA, FC, la diurèse, l'osmolalité urinaire.
L'épreuve est poursuivie tant que le patient est juger capable de la supporter, jusqu'à l'obtention d'un plateau d'osmolalité urinaire à 3 dosages successifs.
Il faut interrompre l'épreuve si la perte de poids dépasse 5%.

III/ DIAGNOSTIC

B/ EXPLORATION DYNAMIQUE / TEST DE RISTRICTION HYDRIQUE RH

2/ INTERPRETATION DES RESULTATS

- **Sujet normal** : la RH concentre le secteur extra-Cs, stimule la sécrétion d'ADH qui réabsorbe l'eau libre. La diurèse diminue. Les urines se concentrent et DU ↑ > 1015.
- **DI** : patient continue à uriner malgré la privation d'eau (les sorties > entrées, la CH2O est positive). urines restent diluées, la DU n'augmente pas, reste < 1005 et toujours < OP.

Le patient peut se déshydrater, manifester une agitation, angoisse, tachycardie, hypotension, ↘ poids. Il ne faut surtout pas attendre ces signes pour arrêter l'épreuve.

- **PP** : la diurèse diminue, les urines se concentrent, la DU ↑.

3/ TEST A LA dDAVP DESMOPRESSINE

utile en fin de la RH pour faire Dg ≠ entre DIV et DIN.

-Si la dDAVP est active : réponse avec normalisation des paramètres (↓débit urinaire et↑DU) → rein est sensible et indemne →défaut de sécrétion d'ADH → d'un DIV.

-Si la dDAVP ne donne pas de réponse : persistance de la diurèse, absence d'élévation de la densité urinaire avec persistance des troubles. Cela veut dire que le rein est insensible. Il s'agit donc d'un DIN.

IV/ ETIOLOGIE

A/ DIABETE INSIPDE CENTRAL ACQUIS

le plus fréquent. Tout Dg d'un DI doit faire entreprendre une exploration complète de la région HT-HP avec une IRM, à la recherche minutieuse surtout d'aune cause tumorale.

1/ CAUSE TUMORALE

Craniopharyngiome chez l'enfant. **Germinome** chez l'adulte, lymphome.

Métastase hypophysaire : dans un cadre de néoplasie primitif, sein et endomètres chez la femme. Prostate chez l'homme, colon et mélanome dans les deux sexes.

Adénome hypophysaire : rarement, DI survient dans les tumeurs invasives.

2/ CAUSE TRAUMATIQUE

Traumatisme crânien sévère aboutissant à la rupture de la tige pituitaire.

Intervention chirurgicale sur la région sellaire.

3/ MALADIE DU SYSTEME / INFILTRATIVE

Granulomatose : sarcoïdose chez l'adulte et l'histoicytose chez l'enfant.

Infection : exceptionnelle, surtout tuberculose ou séquelle de méningite

4/ AUTO IMMUNE

Hypophysite lymphocytaire : touche avec prédilection la femme, en particulier en fin de grossesse ou dans le post partum.

Rarement une inflammation directe de la neurohypophyse **: l'infundibulohypophysite**

5/ CAUSE ISCHEMIQUE / ANOXIQUE

Les états de choc, rupture d'anévrysmes cérébraux.

Syndrome de Sheehan : nécrose ischémique hypophysaire du post partum.

6/ CAUSE PLUS RARES

Malformative : certains syndromes malformatifs sont responsables d'un DI : dysplasie sépto-optique, hypoplasie hypophysaire, agénésie du corps calleux. il existe souvent un trouble de l'osmorégulation touchant la sécrétion d'ADH et la soif.

Selle turcique vide : primaire ou secondaire, rarement responsable d'un DI.

B/ DIABTE INSIPDE PRIMITIF

plus rares, relève souvent d'une étiologie familiale et se révèlent dans l'enfance.

Transmission AD : défaut de maturation de l'ADH.

Transmission AR : syndrome de Wolfram qui associe 2 éléments importants un DS type 1 et une atrophie optique bilatérale, à des signes inconstants DI, surdité, anomalies urogénitales et neuropsychiques.

C/ DIABETE INSIDE IDIOPATHIQUE

Le caractère idiopathique du DI ne sera retenu qu'après avoir exclus toutes les autres causes surtout tumorale ou les granulomatoses.

1/3 des patients adultes avec un diabète insipide dit idiopathique ont des au-AC anti cellules secrétant l'ADH. Ces patients peuvent avoir d'autres pathologies AI associées.

C/ DURANT LA GROSSESSE

le seuil de déclanchement de la soif et la sécrétion d'AVP sont physiologiquement abaissés par l'action de l'hCG, entrainant une réduction:

de la natrémie de 5 mmol/l

de l'osmolalité de 10mOsm/kg.

A partir de la 7e semaine de grossesse, le placentin produit une **vasoprissinase** qui catabolise l'AVP circulante. Sa production qui atteint son max le 3 trimestre de grossesse est normalement compensée par une ↑ de la production d'AVP.

Dans certains cas (grossesse multipare, compression de la tige par une grosse hypophyse, antagoniste d'AVP par progestérone), une symptomatologie de diabète insipide peut survenir.
Une diminution de la dégradation de la vasoprissinase par le foie dans la pré-éclampsie ou éclampsie peut aussi être en cause.

V/ FORMES CLINIQUES

1/ DIABETE INSIPDE DE L’ENFANT

a/ CHEZ LE NOURISSON

DI provoque une DHC, fièvre inexpliquée, troubles digestifs et même conduire à RS et des déficits neurologiques définitifs.

Les causes sont généralement primitives (malformatives ou formes familiales).

b/ CHEZ l’ENFANT

La PU est le signe principal, avec un début brutal et retentissement sur la qualité de vie : anorexie, trouble de sommeil, difficultés scolaires. L’énurésie peut être un signe d’appel.

Ici les causes sont principalement tumorales (50% des cas, surtout le craniopharyngiome).

2/ DIABETE INSIPIDE ASSOCIE A UNE INSUFFISANCE ANTEHYPOPHYSAIRE

En cas d’atteinte de l’antéhypophyse associée, la polyurie peut être masqué, le déficit en corticoïde entrainent une opsiurie.

La PU se révèle lors de la mise en route du traitement substitutif par les corticoïdes.

VI/ DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

A/ DIABETE NEPHROGENIQUE

Se caractérise par une insensibilité rénale à l'action de l'ADH.
généralement d'origine acquise, rarement congénitale.

1/ CAUSE ACQUISE

a/ Pathologies Rénales : affections rénales chroniques touchant la médullaire ou tube collecteur : néphropathie tubulo-interstitielle, polykystose, pyélonéphrite chronique.
b/ Trouble Métabolique : hypercalcémie, hypokaliémie.
c/ Iatrogènes : traitement par le lithium.
Le traitement ici est, si possible, celui de la cause.

2/ FAMILIAL / DIABETE NEPHROGENIQUE CONGENITAL

DI exceptionnel d'apparition néonatale.
Dans sa forme complète, il est insensible à l'ADH dont le taux plasmatique est élevé.
Sa forme partielle peut répondre à de fortes doses de dessmopressine et autres TRT.

VI/ DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

B/ LA POTOMANIE / POLYDIPSIE PRIMAIRE

rarement organique par atteinte HT (centre de la soif), souvent elle est fonctionnelle.

Potomanie : trouble de comportement qui provoque chez le sujet un besoin impérieux de boire. La quantité de liquide absorbée peut être très importante et même supérieure à celle dans le DI. la PU est également très importante et souvent plus que dans le DI.

Une série d'arguments cliniques et biologiques permet d'évoquer le diagnostic.

CLINIQUE : début généralement plus progressif, chez un patient névrotique suite à un traumatisme psychologique. Aucune cause organique n'est retrouvée pour ce SPUPD dont un fait important, il est variable dans son intensité d'un jour à l'autre.

BIOLOGIE : TRH est plus au moins bien supporté. Le débit urinaire diminue, les urines se concentrent avec ↑ tardive de la DU. la CH2O diminue et peut même se négative ce qui élimine un diabète insipide.

VII TRAITEMENT

A/ MOYENS THERAPEUTIQUES

1/ TRAITEMENT SUBSITUTIF

Dessmopressine (dDAVP) = Minirin* analogue de synthèse de l'ADH .
Minirin spray nasal. Minirin comprimé retirés du marcher.

Minirin lyophilisat oral: Minirinmelt :cp 60-120-240 ug.
seule la 1e dosage est disponible actuellement.

2/ TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

-Régime désodé.
-Chlorpropamide : stimule la sécrétion d'ADH et son action rénale. Risque d'hypoglycémie.
-Carbamazépine (Tégrétol*): stimule la sécrétion d'ADH et son action rénale.
-Clofibrate : stimule la secrétions d'ADH, mais sa tolérance digestive est mauvaise.
-Diurétique thiazidique : Hydrochlorothiazide : ↘le volume extra-Cs et donc la diurèse.
-Inhibiteur des prostaglandines :Indométacine : ↘la FG et le débit urinaire.

VII TRAITEMENT

B/ INDICATION

1/ LE DIABETE INSIPIDE CENTRAL

a/ COMPLET

Minirinmelt : Le TRT peut être débuter par une dose de 60 µg 3x/jr en sublinguale,
dose ajustée en fonction de la diurèse du patient entre 120 et 720 µg/jr,
généralement, la posologie optimale se situe entre 60 µg et 120 µg 3x/jr.

Surveiller La Na+, risque de survenue d'une intoxication par l'eau, le patient doit être éduqué pour ajuster les apports hydriques en fonction de sa soif.

b/ PARTIEL

Minirinmelt : à faible dose.

Tégrétol : peut-être utiliser à la dose 200 à 600mg/jr en fonction de la réponse du patient.

Assurer un TRT étiologique : d'une tumeurs hypophysaire, la granulomatose,,,.

2 / DIABETE INSIPIDE NEPHROGENIQUE

a/ CONGENITAL

Associer un régime désodé et diurétique thiazidiques ou inhibiteur des prostaglandines:

Hydrochlorothiazide : 50 à 100mg/jr.

Indométacine : 1,5 à 3 mg/jr.

b/ ACQUIS

TRT de la cause : l'obstruction, l'hypercalcémie, réduire la dose du lithium si possible.

Le traitement fait appel aux diurétiques thiazidiques et la restriction sodée.

VII TRAITEMENT

3/ LA POTOMANIE

Epreuve de déconditionnement : psychothérapie associée à TRT médical non hormonal. Persuader le patient qu'il peut réduire ses boissons par une psychothérapie bien conduite, en s'aidant d'un régime désodé et de **carbamazépine** (ou clofibrate). Ensuite remplacement progressif du traitement utilisé par un placébo. Lorsque le patient aura été suffisamment déconditionné et le syndrome polyurie-polydipsie disparu, on pourra alors arrêter complétement toute thérapeutique.

VIII/ TAKE HOME MESSAGE

DI association d'un polyurie hypotonique et polydépsie, résulte d'une insuffisance de sécrétion HT ou défaut d'action rénale de l'AVP.

Dg+ DI repose sur la mise en évidence: polyurie > 30 ml/kg/24h, répartie sur le nycthemere, hypotonique < 300mOsm/kg.
Na+ et osm plasmatique sont les normes hautes.

Une Na+ basse doit faire évoquer une polydipsie primaire.

Le SPUPD hypotonique peut correspondre à trois cas de figure : diabète insipide central, diabète insipide nephrogénique, la polydipsie primaire.

Le DI central est souvent acquis, les formes génétiques sont évoquées devant le début précoce et les antécédents familiaux. Les mutations sont AD.

Le DI central idiopathique fréquent, doit rester un diagnostic d'élimination.
Il nécessite un bilan exhaustif notamment s'il existe un aspect d'épaississement de la tige pituitaire.

VIII/ TAKE HOME MESSAGE

Le TRH est considéré comme le gold standard, son but est de différencier les vrais DI qui ne concentrent pas, des PP qui concentrent les urines. L'administration d'AVP en fin de test permet de différencier DI central qui conserve une sensibilité à l'AVP, du DI néphrogènique qui ne répondent pas.

Le TRH possède ses limites dans les formes intermédiaires. la faible spécificité de la perte du l'hyper signal de la post hypophyse peut conduire à des faux positif. En pratique, le TRH est d'interprétation difficile !

Actuellement le dosage de la **copéptine**, un précurseur de l'AVP, cosécrétée avec AVP semble être prometteur. Son taux permettrait à l'état basal de diagnostiquer un DI nephrogénique, distinguer le DI central partiel et la PP après un stimulus osmotique.

Le **contexte clinique, l'IRM hypophysaire** gardent à l'heure actuelle toute leur place dans la démarche diagnostic.